EINFLUSS EINER ORALEN PARAMUNISIERUNG MIT BAKTERIENLYSATEN UND PIND ORF AUF DIE MORBIDITÄT UND GEWICHTSENTWICKLUNG BEI ABSATZFERKELN UND MASTSCHWEINEN

Otto Schattenhofer

Disbui. München
1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0044

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
Infektions- und Seuchenmedizin der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. Dr.h.c.mult. Anton Mayr

EINFLUSS EINER ORALEN PARAMUNISIERUNG MIT BAKTERIENLYSATEN UND PIND ORF AUF DIE MORBIDITÄT UND GEWICHTSENTWICKLUNG BEI ABSATZFERKELN UND MASTSCHWEINEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Otto Schattenhofer

aus
München

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c.mult. A. Mayr

Korreferent: Priv.Doz. Dr. Dr.habil. W. Klee

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstr. 15, Tel. 288663

Gewidmet meinen Eltern

und meinem Pinscher!

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	SCHRIFTTUM: Aktuelle Schutzimpfungen in der Schweinepraxis	3
2.1.	Neonatale Durchfallerkrankungen (Tab. 1)	3
2.2.	Rhinitis atrophicans (Tab. 2)	8
2.3.	Rotlauf (Tab. 3)	10
2.4.	Aujeszky (Tab. 4)	14
2.5.	Parvovirose (Fruchttod beim Schwein)	16
2.6.	Schweinepest	18
2.7.	Maul- und Klauenseuche (MKS)	19
2.8.	Influenza	20
2.9.	Impfkalender (Tab. 5,6,7)	21
3.	Eigene Untersuchungen	26
3.1.	Material und Methoden	26
3.1.1.	Versuchstierbestände	26
3.1.2.	Versuchstiere (Tab. 8,9)	26
3.1.3.	Paramunitätsinducer	30
3.1.4.	Applikation	30
3.1.5.	Versuchsansatz	31
3.1.6.	Auswertung	31

Seite

3.2. Ergebnisse 32

3.2.1. Ferkelerzeuger- und Zuchtbetriebe 32

3.2.2. Mastbetrieb 37

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE 49

5. ZUSAMMENFASSUNG 55

SUMMARY 57

6. LITERATURVERZEICHNIS 59

LEBENSLAUF

1. EINLEITUNG

Durch die tägliche orale Immunisierung mit inaktivierten Enterobakterien wurde in Problembeständen bei Schweinen, Kälbern und Tauben nicht nur die Durchfallrate signifikant gesenkt, sondern bei immunisierten Tieren auch die Futterverwertung, die Vitalität und Kondition verbessert (Baljer, 1978; Allen et al., 1983; Heindl, 1985; Baljer et al., 1986; Schneichel, 1986). Diese "paraspezifischen" Effekte der oralen Immunisierung sind sicher zum Teil auf die geringere Durchfallrate zurückzuführen. Es gibt aber auf der anderen Seite auch Anhaltspunkte, die vermuten lassen, daß diese positive Nebeneffekte der oralen Immunisierung durch eine anabole Wirkung der Antigene oder durch eine Verbesserung des Allgemeinzustandes über die Stimulierung der körpereigenen Abwehr zustande kamen. (Mayr et al.,1980)

Während in der Humanmedizin bereits oral anzuwendende Präparate aus Bakterienlysaten zur gezielten Stimulierung der paraspezifischen körpereigenen Abwehr zum Einsatz kommen, stand in der Tiermedizin bisher der Einsatz von Paramunitätsinducern in Form von Injektionspräparaten im Vordergrund. Für die Bekämpfung der multikausalen Infektionskrankheiten in der Massentierhaltung hätten aber Paramunitätsinducer, die eine orale Anwendung ermöglichen, wesentliche Vorteile, da die Applikation einfacher, die Herstellung kostengünstiger und die Verträglichkeit besser wäre.

In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Möglichkeit der oralen Paramunisierung in der modernen Schweinehaltung untersucht. Zur Paramunisierung wurden Bakterienlysate und PIND ORF verwendet, die in experimentellen Untersuchungen im Mäusemodell bei parenteraler Applikation gute paramunisierende Eigenschaften aufwiesen (Mayr et al., 1980; Adler, 1985; Borneff, 1986). Neben den Parametern Morbidität, Behandlungsdauer und Arzneimittelkosten diente vor allem die Gewichtsentwicklung bei paramunisierten Tieren im Vergleich zu Placebo-Tieren als Bewertungsgrundlage für die Wirkung der oralen Paramunisierung.

2. Schrifttum über "Aktuelle Schutzimpfungen in der Schweinepraxis"

2.1. Neonatale Durchfallerkrankungen

Die wichtigsten Erreger neonataler Durchfallerkrankungen in der Schweinehaltung sind Corona- und Rotaviren sowie enterotoxische Escheria (E.) coli-Keime (ETEC) (Bachmann et al., 1979; Heß et al., 1980; Baljer, 1986). Vaccinen sind aber bisher nur für die Bekämpfung der E.coli-Darminfektionen im Handel, wobei diese Vaccinen vor allem als Muttertiervaccinen Bedeutung haben (Baljer, 1978; Bachmann et al., 1982; Mayr et al., 1984).

Zur Muttertierimpfung gegen ETEC werden Ganzzell-, Fimbrien- und Enterotoxoidvaccinen angeboten (vgl. Tab 1). Alle Impfstoffe auf der Basis formalininaktivierter, kompletter ETEC haben den Nachteil, daß sie mehr oder weniger serotypspezifisch sind. Einen sicheren Erfolg der Immunisierung gewährleistet nur eine stallspezifische Vaccine. Bei der Vielfalt der ETEC-Serotypen muß der Erfolg selbst polyvalenter Vaccinen begrenzt bleiben, da die Herstellung einer alle Serotypen umfassenden ETEC-Vaccine aus technischen Gründen nicht möglich ist (Mayr et al., 1984; Baljer, 1986).

Der Durchbruch in Hinsicht auf eine serotypübergreifende Wirkung gelang mit den neuen ETEC-Spalt- und ETEC-Toxoidimpfstoffen (Dobrescu et al.,1976; Dobrescu et al., 1978). Bei den Impfstoffarten wurden nur einzelne, mit den Pathogenitätsmerkmalen

UNIV. LEIPZIG BIBL.

enteropathogener E. Coli-Bakterien identische Antigene konzentriert. Zu diesen Antigenen gehören die Fimbrien und das Enterotoxin (Baljer, 1986). Die bisher im Handel erhältlichen Fimbrienvaccinen enthalten entweder zwei oder drei der Fimbrienantigene K88, K99 und 987P (Isaacson et al., 1983). Da ein großer Prozentsatz der ETEC beim Ferkel K88 und K99 Fimbrienantigene besitzt, kann mit diesen Vaccinen ein relativ breites Serotypenspektrum abgedeckt werden (Bears et al., 1984).

Von den verschiedenen E.coli-Toxinen wurde bisher nur das hitzelabile Enterotoxin (LT) zur Impfstoffherstellung in der Praxis verwendet. Hitzelabiles Enterotoxid oder das verwandte Prochoteragenoid können auch in Kombination mit Fimbrienantigenen verwendet werden (Dobrescu et al., 1976).

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die derzeit in Deutschland erhältlichen ETEC-Vaccinen. Alle Vaccinen werden primär zur Muttertierimmunisierung empfohlen.

Die Applikationsverfahren und die vorgeschlagenen Impfprogramme für Muttersauen unterscheiden sich bei allen Herstellern nur geringfügig. Im einzelnen wird folgendes Impfschema empfohlen:
Alle Impfungen müssen im letzten Trächtigkeitsdrittel durchgeführt werden. Zur Grundimmunisierung sind zwei Impfungen im Abstand von drei Wochen notwendig, wobei die zweite Impfung zwei Wochen vor dem erwarteten Abferkeltermin erfolgen sollte. An-

schließend sollten die Sauen entweder regelmäßig alle sechs Monate bzw. zwei Wochen vor jedem Abferkeltermin revacciniert werden.

Die Applikation der im Handel befindlichen Muttertiervaccinen erfolgt parenteral. Durch die Impfung können gelegentlich lokale Schwellungen, Aborte oder anaphylaktische Reaktionen ausgelöst werden. E.Coli-Schluckvaccinen haben sich ebenfalls bewährt, sind aber noch nicht im Handel erhältlich. Die Applikation erfolgt einmal täglich über das Futter in den letzten zwei bis drei Wochen vor dem Abferkeln.

Die im Handel befindlichen E.coli-Vaccinen werden auch für den Einsatz bei Durchfallerkrankungen der Absatzferkel empfohlen (Söderlind et al., 1986). Die erste Impfung soll zwischen dem fünften und zehnten Lebenstag, die zweite Impfung in der Woche vor dem Absetzen erfolgen. Der Abstand zwischen beiden Impfungen muß mindestens zwei Wochen betragen. Alle kommerziellen Impfstoffe werden i.m. oder s.c. verabreicht. Neben den kommerziellen Impfstoffen gibt es auch stallspezifische Impfstoffe zur oralen Anwendung bei Absatzferkeln. Eine polyvalente, kommerzielle E.coli-Schluckvaccine ist bisher jedoch nur im Ausland zugelassen (Baljer et al., 1986).

Gegen die von Corona- oder Rotaviren hervorgerufene Durchfallerkrankungen sind noch keine Impfstoffe im Handel. Es liegen aber Ergebnisse aus Feldversuchen mit Muttertiervaccinen gegen die

übertragbare Gastroenteritis (TGE) vor (Bachmann et al.,1979; Chen, 1980). Als Impfstoff dienen in Zellkulturpassagen attenuierte Stämme wie z.B. der Stamm B1-München (Mayr et al., 1984) oder der Stamm Riemser-Vaccine (Fichtner et al., 1982). Die Impfdosis der Riemser-Vaccine beträgt $10^{7,6}$ KID_{50}, die der Münchner 10^{5} KID_{50}. Beide Impfstoffe werden einmal oral in säurefesten Kapseln an Muttersauen im letzten Trächtigkeitsdrittel verabreicht. Die einmalige Impfung führt zu einer Erhöhung der Kolostral- und Milchantikörperausscheidung (Heß et al., 1982). Für die Rotavirusinfektion liegen dagegen noch keine Ergebnisse über Muttertierimpfungen vor (Heß et al., 1980; Bollwahn, 1981).

Tab. 1: Überblick über die im Handel befindlichen E.coli - Impfstoffe

Impfstoff Type	wirksame Komponenten	Adjuvans	Dosierung	Hersteller
Ganzzellvaccinen (polyvalent)	1 ml enthält: Inaktivierte Keime von ETEC der Typen 08, 0141, 0149, jeweils 416,7 x 10^6 Inaktivierte Keime von ETEC der Typen 045, 064, 0138, 0139, 0147, 0157 jeweils 208,3 mg x 10^6	Aluminiumhydroxid 6,00 mg Thiomersal 0,13 mg Formaldehyd max. 0,75 mg	2 x 5 ml	Porcovac (Hoechst)
ETEC-Fimbrien-Vaccinen	Suspension d. Antigene K 99, K 88, 987 P je 3 x 10^5	Karboxyl-Methylen: 0,66 ml Thiomersal 1:10000 in wässriger Lösung	2 ml	E.coli Bac (Salsbury-Duphar)
ETEC-Toxoid-Vaccinen	25 mg entspr. 18 Kaninchen-einheiten Enterotoxin LT von ETEC, Stamm CPU 291 Serotyp 08	Aluminiumhydroxid: 45 mg Ortho-(Aethyl-mercarithio) Benzolsäure-Na: 1 mg	5 ml	Ecopic (Smith und Kline)
	Progenoid (Cholera-toxoid):50,0 mcg	Aluminiumhydroxid: 20,0 mg Thiomersal: 0,2 mg	2 ml	E.coli-Ferkelenteritis Adsorbatimpfstoff (TAD Colivac)
Kombination aus ETEC-Fimbrien- und ETEC-Toxoid Vaccinen	Thermolabiles Enterotoxoid (Lt) 4000 Einh. K88 ab Antigen 400 Einh. K88 ac Antigen 120 Einh.	Formaldehydlösung 4.05 mg Paraffin, dünnfl. 891,9 mg Öl-Adjuvans 99,1 mg	2 ml	1) Entero-Vac Coli (Vemie) 2) Nobi-Vac LT-K88 (Hydro-Chemie)

2.2. Rhinitis atrophicans

Als infektiöse Erreger der Rhinitis atrophicans findet man Bordetella (B.) bronchiseptica- und Pasteurella (P) multocida-Stämme (Goodwin, 1980). Beim Zusammentreffen von belastenden Umweltfaktoren und einem hohen Infektionsdruck in den ersten drei Lebenswochen mit virulenten Bordetella- und Pasteurella- Stämmen, wobei die Bordetellen als Wegbereiter für das Haften und Eindringen bestimmter toxinbildender Pasteurella-Stämme gelten, kann die Rhinitis atrophicans in einem Bestand durch seuchenhaftes Auftreten große wirtschaftliche Verluste verursachen. Da eine Therapie mit Antibiotika sehr aufwendig und kostspielig ist, stehen prophylaktische Bekämpfungsmaßnahmen im Vordergrund (Beer, 1980; Mayr et al., 1984). Dabei haben sich in den letzten Jahren vor allem Muttertierimpfungen bewährt.

Während die ersten bekannten Impfstoffe nur Bordetella-Keime in inaktivierter Form enthielten (Dräger et al., 1979; Keller et al., 1980), werden alle heute im Handel befindlichen Vaccinen mit einer Kombination aus B. bronchiseptica und P. multocida hergestellt (Schuller, 1982) (vgl. Tab. 2).

Die Immunisierung der Muttersauen ist heute ein fester Bestandteil der Bekämpfungsprogramme gegen die Rhinitis atrophicans. Schuller erzielte mit folgendem Programm die besten Ergebnisse:

1. Klinisch unverdächtige Betriebe:

Erstvaccinierung aller Sauen und Eber in den verschiedenen Trächtigkeitsstadien und Revaccinierung aller Sauen 3 - 5 Wochen ante partum.

2. Klinisch verdächtige Betriebe bzw. Betriebe mit Erkrankungen:

a. Medikation der Elterntierherde über das Futter für 3 Wochen mit einem Chemotherapeutikum (500-1000 mg/kg Futter Sulfonamid oder Tetracyclin je nach Antibiogramm);

b. Gleichzeitig Impfung der Herde wie unter Punkt 1. Medikation des Starterfutters entsprechend dem Antibiogramm (Dosierung wie bei den Sauen) über 6 Monate. Dies gilt vor allem für Betriebe, wo ein Rein- Raus-Verfahren in den Abferkelarealen nicht möglich ist.

c. Ausmerzung aller klinisch erkrankten Elterntiere nach dem Abferkeln.

Nachteile dieses Bekämpfungsprogramms:

1. Bei circa 3-5% der Elterntiere werden nach der Impfung keine immunologischen Reaktionen beobachtet.
2. Bei klinischem oder subklinischem Milchfieber der Sauen wird das Kolostrum vermindert bzw. verzögert aufgenommen, wodurch es zu einem verminderten Schutz der Nachzucht kommt.
3. Durch Unterdosierung oder nicht exakte Applikation der Vaccinen wird ein ungenügender Impfschutz ausgebildet. Es wird deshalb ausdrücklich im Gegensatz zu den amerikanischen Autoren die subkutane an Stelle der intramuskulären Applikation empfohlen.

4. Zugekaufte Tiere müssen unbedingt separat aufgestallt werden, um ein Aufflammen der Infektion durch Virulenzsteigerung zu vermeiden.

Werden jedoch die belastenden Umweltfaktoren nicht abgestellt, sind alle Maßnahmen teilweise oder gänzlich unwirksam. (Schuller, 1982)

2.3. Rotlauf

Obwohl der Rotlauf, je nach Verlaufsform, sehr gut auf eine Therapie mit Penicillin und Glucocorticosteroiden anspricht (Eissner et al., 1973; Böhm et al.,. 1980), ist man gezwungen, bedingt durch das in der intensiven Schweineerzeugung oft seuchenhafte Auftreten mit hohen wirtschaftlichen Verlusten, prophylaktische und kostengünstigere Maßnahmen durchzuführen (Horsch, 1977; Mayr et al., 1984). Heute sind mehrere Impfstoffe von verschiedenen Herstellern im Handel (vgl. Tab. 3).

Bei den Rotlaufvaccinen handelt es sich entweder um Lysat- oder Adsorbatvaccinen (Staub, 1939; Traub, 1947; Hausmann et al., 1950; Delphy et al., 1953). Im allgemeinen ist bei den Lysatvaccinen durch den Zusatz von Saponin als Adjuvans im Vergleich mit den Adsorbatvaccinen, die Aluminiumhydroxid als Adjuvans enthalten, mit stärkeren örtlichen Impfreaktionen zu rechnen (Mayr et al., 1984).

Tab. 2: Überblick über die im Handel befindlichen Rhinitis atrophicans - Impfstoffe

wirksame Impfstoff-Komponenten	Adjuvans	Dosierung	Hersteller
1 ml Suspension enthält: $3x34x10^9$ Bordetella br. $3x34x10^9$ Pasteurella multocida Typ A $3x34x10^9$ Pasteurella multocida Typ D alles inaktiviert	Aluminiumhydroxid: 10,2 mg Thiomersal: 0,1 mg	5 ml:Eber+ Sauen 1 ml:Ferkel	Rhinitis-Vac-forte (TAD)
$1x10^{10}$ Bordetella br. $1x10^{10}$ Pasteurella multocida Typ D $1x10^{10}$ Pasteurella multocida Typ D (toxinbildend)	Öl	2 ml	Hydro-Vac-A.R. (Hydro-Chemie)
$5,4x10^9$ Bordetella br. Typ B $2,0x10^9$ Pasteurella multocida Typ D+A	1 : 10000 Thiomersalin wässrige Lösung	1 ml	RhinitisBac-Plus (Salsbury Laboratories)
$1x10^{10}$ Bordetella br. $1x10^{10}$ Pasteurella multocida Typ D $1x10^{10}$ Pasteurella multocida Typ D (toxinbildend)	Formaldehydlösung 4,1 mg Paraffin dünnfl. 892 mg Öl 99,1 mg	2 ml	VAC - A.R. (Hydro-Chemie)

Bordetella br. = Bordetella bronchiseptica

Tab. 3: Überblick über die im Handel befindlichen Rotlauf-Impfstoffe

Impfstoff Typ	wirksame Komponenten	Adjuvans	Dosierung	Hersteller
Lysat-Vaccinen	50 I.E. hochimmunogener, inaktivierter Rotlaufstämme	Saponin 2 mg Merthiolath 1 mg	2 ml	Rusilat (Iffa Merieux GmbH)
	1 ml Suspension enthält: 3×10^9 Keime (mind. 50 I.E./ml)	Saponin 1 mg Thiomersal 1:10000	2 ml	Biosum RV (Albrecht)
Adsorbat-Vaccine	200 I.E. inaktiviertes adsorbiertes Erysipelothrix Antigen	Aluminiumhydroxid 24 mg Phenol max. 5 mg	2 ml	Erysorb (Hoechst)

Das Impfschema für die Schweinezucht sieht vor, daß alle für die Zucht aufgestellten Tiere im Alter von drei bis vier Monaten zweimal im Abstand von vier bis sechs Wochen grundimmunisiert und dann jährlich revacciniert werden. Bei Mutterschweinen empfiehlt es sich aus betriebstechnischen Gründen, sie entweder im zweiten Trächtigkeitsdrittel - in keinem Fall aber im letzten Monat vor dem errechneten Abferkeltermin - oder nach dem Absetzen zu revacc-inieren.

Bei Tieren, die zur Mast aufgestellt werden, ist eine einmalige Impfung ca. zwei Wochen nach Verbringen in den Maststall ausreichend. Nur in Mastbeständen mit hohem Infektionsdruck ist eine zweimalige Impfung im Abstand von vier bis sechs Wochen angezeigt.

Für die passive Immunisierung sind mehrere Rotlaufseren von den Herstellern Iffa Merieux GmbH und Albrecht auf dem Markt, die sich jedoch in ihrer Zusammensetzung und Dosierung nicht unterscheiden: 100 I.E./ml Immunserum vom Pferd, maximal 0,5 m/v % Phenol.

Waren früher hauptsächlich Pferde die Serumspender, werden heute wegen der schwierigen Beschaffung von Pferden, nicht zuletzt auch wegen gelegentlicher Pferdeserumallergien überwiegend Schweine eingesetzt. Schweineserum ist dem des Pferdes an Wirksamkeit überlegen, ferner ist die Möglichkeit einer Sensibilisierung bei Verwendung eines homologen Serums nicht gegeben.

Mit der passiven Schutzimpfung läßt sich die Rotlaufgefährdung, bedingt durch Umweltfaktoren, bei nicht aktiv immunisierten Tieren drastisch vermindern. Die Dosis liegt bei 1 ml/10 kg Körpergewicht.

Auch eine Notimpfung noch nicht erkrankter Tiere in einem infizierten Bestand oder die Impfung neugeborener Ferkel, die keine oder möglicherweise nur geringe Mengen Kolostrum, also zu wenige Antikörper erhalten haben, ist mit Rotlaufserum bei einer Dosierung von 2ml/kg Körpergewicht, höchstens jedoch bis 20 ml, möglich.

Die Heilimpfung bereits erkrankter Tiere erfordert eine intravenöse, unter Umständen auch intraperitoneale Verabreichung der 5-6 fachen normalen Serumdosis (höchstens jedoch 40 ml) in Kombination mit Penicillin. (Mayr et al., 1984)

2.4. Aujeszky

Die Aujeszkysche Krankheit, auch Pseudowut genannt, wird durch das porcine Herpesvirus, Typ 1, hervorgerufen (Ackermanns, 1963; Bosch, 1981). Die Bekämpfung der Aujeszkyschen Krankheit hat das Ziel, die Landwirtschaft vor einer Einschleppung des Erregers durch lebende Tiere oder Fleisch bzw. Verarbeitungsprodukte von Schweinen zu schützen (Mayr et al., 1984). Da keine Möglichkeit einer kausalen Therapie besteht, ist die Bekämpfung durch die Schutzimpfung oder die Keulung infizierter Bestände der einzige Weg, den großen wirtschaftlichen Schaden, den diese Krankheit für alle Betriebszweige der modernen Schweinehaltung mit sich bringt, einzudämmen. Es ist von großer Bedeutung, zu wissen, daß sich auch schutzgeimpfte Schweine infizieren und eine lebenslange Viruspersistenz aufweisen können (El Tayeb El Safi, 1972; Wittmann, 1982).

Die Aujeszkysche Krankheit unterliegt in der BRD der Anzeigepflicht. Die Veterinärbehörden der einzelnen Länder gehen aber, was die Bekämpfungsstrategien hinsichtlich Ferkelerzeuger- und Mastbetriebe betrifft, unterschiedlich vor. Während in Norddeutschland generell eine prophylaktische Schutzimpfung von den Landwirten selbst durchgeführt wird, ist in Bayern eine Schutzimpfung nur nach einem Ausbruch mit behördlicher Genehmigung

möglich. Die Ausführung dieser Schutzimpfung ist ausschließlich den Veterinärbehörden vorbehalten. Zuchtbetriebe werden überall in der BRD bei einem Aujeszky-Ausbruch gekeult.

Zur Schutzimpfung sind in der BRD nur Vaccinen aus inaktivierten Erregern zugelassen. Die handelsüblichen Impfstoffe sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Nach Genehmigung durch die Behörden sollte ein Aujeszky-Impfprogramm folgendermaßen aussehen:

1.) 2malige Impfung aller Tiere, die älter als 4 Wochen sind
2.) Revaccinierung der Sauen und Jungsauen 4-8 Wochen vor dem Abferkeltermin
3.) Ferkel geimpfter Sauen in der 4.-6. und 8.-9. Lebenswoche, ungeimpfter Sauen mit einem Abstand von 1-2 Monaten.
4.) Eber werden grundimmunisiert und dann alle 5-6 Monate revacciniert.
5.) Mastbetrieb:
    a) Ferkel geimpfter Sauen: 6 Wochen nach Mastbeginn 1 mal impfen
    b) Ferkel ungeimpfter Sauen: Impfung zu Beginn der Mastperiode und 5 Wochen später Wiederholungsimpfung.

Als Nebenwirkung geben alle Hersteller das hohe Abortrisiko an, über eine höhere Umrauschquote bestehen unterschiedliche Meinungen. Die Impfung sollte deshalb bei Sauen nicht in den beiden letzten Trächtigkeitswochen vorgenommen werden. Ferner sollte eine Revaccinierung von Sauen und Ebern immer mit einem mehrtägigen Abstand zum Decktermin stattfinden.

Tab. 4: Überblick über die im Handel befindlichen Aujeszky - Impfstoffe aus inaktiviertem Virus

wirksame Komponenten	Adjuvans	Dosierung	Hersteller
10^8GKID$_{50}$/ml (vor der Inaktivierung) Pseudorabies Virus	Aluminiumhydroxid: 0,3 ml Formalin 0,2 % in wäßriger Lösung	2 ml	Pseudorabies Impfst. (Salsbury-Duphar)
1 ml Öl-Emulsionsimpfst.: 10^7GKID$_{50}$(vor der Inaktivierung) Pseudorabies Virus (Zelllinie IBR S 2). Durch Glutaraldehyd chemisch inaktiviert.	Merthiolat 0,1 mg	2 ml	Geskyvac (Albrecht)
inaktivierter Impfstoff in öliger Emulsion 1 ml enthält den in BHK-21CT-Zellkulturen vermehrten Virusstamm "PHYLAXIA". Mind.-Virus-Gehalt 10^8GKID$_{50}$vor der Inaktivierung	Merthiolat 0,1 mg Spuren von Pinafucin, Neomycin und Kälberserum	2 ml	Nobi-Vac Aujeszky (Vemie)

2.5. Parvovirose (Furchttod beim Schein)

Erste Hinweise über einen Zusammenhang zwischen intrauterinem Fruchttod und Parvoviren lieferte die häufige Isolierung porcinen Parvoviren aus abortierten oder mumifizierten Föten (Cartwright et al., 1967; Rondhuis, 1968). Inzwischen ist der Beweis erbracht, daß Parvoviren intrauterinen Fruchttod bei der Sau auslösen. In der Regel sind Jungsauen während der ersten Trächtigkeit betroffen.

Bisher befindet sich nur ein einziger Impfstoff gegen die Parvovirose der Schweine im Handel.Eine Dosis (2 ml) des Impfstoffes "Parvo-Pro" (Hersteller: Salsbury-Duphar) enthält:
mindestens $1 \times 10^{6,7}$ $GKID_{50}$ (vor der chemischen Inaktivierung) porcines Parvovirus;
Karboxyl-Methylen: 0,2 ml
Thimerosal: 1:10000 in wässriger Lösung
Spuren von Nystatin und Gentamycin

Impfprogramm:

Jungsauen sollen zwischen der achten und zehnten Woche vor dem Decktermin geimpft werden. Die Erstimpfung bei Jungsauen erfolgt ab dem sechsten Lebensmonat. Gesunde Eber können zwischen dem sechsten und siebten Monat grundimmunisiert werden. Eine Revaccinierung sollte nach weiteren sechs Monaten durchgeführt werden. Wichtig ist es, zugekaufte Tiere sofort zu impfen, wobei der übliche Zukauf von hochträchtigen Jungsauen eine Impfung vor dem Abferkeln unmöglich macht. Die Lösung dieses Problemes besteht in der Quarantäne-Aufstallung bis zum Abferkeltermin.
Durch die Impfung können anaphylaktische Reaktionen ausgelöst werden (Antidot: Suprarenin).

2.6. Schweinepest

In der BRD ist die Bekämpfung der Schweinepest im Tierseuchengesetz verankert. In verseuchten Beständen werden alle Tiere gekeult. Impfungen gegen die Schweinepest dürfen nur mit Genehmigung der Veterinärbehörden durchgeführt werden. In Ländern mit enzootischer Verseuchung oder in Gebieten mit einzelnen Ausbrüchen kann sich eine Impfprophylaxe jedoch als notwendig und wirksam erweisen (Mayr et al., 1984). Für die aktive Schutzimpfung stehen Impfstoffe aus inaktiviertem Virus und Lebendimpfstoffe zur Verfügung. Im Handel sind derzeit aber nur Lebendimpfstoffe von zwei Herstellern.

Das "Suiferin C" von Hoechst enthält pro Dosis (2 ml): mindestens 20 immunisierende Dosen eines avirulenten, attenuierten Schweinepestvirus. Der Impfstoff "Pestiffa" von Iffa-Merieux basiert auf einem in Lammnierenzellkulturen gezüchteten Schweinepestvirus (Stamm: China CL). Eine Dosis (2 ml) enthält mindestens 100 Schweineschutzdosen 50.

Ferkel von nicht immunen Sauen können ab dem siebten Lebenstag geimpft werden. Ferkel von immunen Sauen dürfen dagegen, wenn keine akute Infektionsgefahr besteht, ab dem sechzigsten, wenn akute Infektionsgefahr besteht, ab dem dreißigsten Lebenstag erstmals immunisiert werden. Zur Zucht bestimmte Tiere erhalten ein zweite Impfung etwa einen Monat vor Eintritt der Geschlechtsreife. Um einen lebenslangen Schutz zu gewährleisten, muß alle 2 Jahre revacciniert werden.

2.7. Maul- und Klauenseuche (MKS)

Das Impfen von Schweinen gegen die MKS hat sich als notwendig erwiesen, da infizierte Schweine Seuchenausbrüche bei Rindern verursachen können. Eine regelmäßige Impfung der Schweinebestände wird jedoch wegen der kurzen Nutzungsdauer von Schweinen meist nicht durchgeführt.

Die beim Rind angewendeten gut wirksamen MKS-Impfstoffe haben beim Schwein nur eine geringe Wirkung, da beim Schwein potentere Adjuvantien notwendig sind (Wittmann, 1972).

Durch die Verwendung von Vaccinen, die Schweine sicher metaphylaktisch zu schützen vermögen, wird die völlige Ausrottung der MKS wahrscheinlicher (Mayr et al.,1984). Zur Immunisierung sind zwei Impfstofftypen im Handel:

a) Frenkel-Vaccinen aus überlebendem Rinderzungenepithel
b) Kultur-Vaccinen aus stationären oder in Suspension gehaltenen Zellkulturen

Alle Vaccinen enthalten pro Serotyp ca $10^{7,3}$ $GKID_{50}$ inaktiviertes MKS-Virus, wobei das Virus an Aluminiumhydroxidadsorbiert ist. Einige Vaccinen enthalten als Zusatz Saponin. Die Applikation erfolgt streng subkutan. Für die aktive Schutzimpfung werden je nach Art der Bekämpfung (meta- oder prophylaktisch) monovalente oder polyvalente Impfstoffe eingesetzt (Mayr et al., 1984).

2.8. Impfstoffe gegen Schweine-Influenza

Die Schweine-Influenza, auch Schweinegrippe genannt, stellt eine komplexe Faktorenkrankheit dar, da sich virologisches, bakterielles und umweltbedingtes Geschehen kaum von einander trennen lassen (Ottis et al., 1981).

Auch die Interaktion von Influenzaviren zwischen Mensch und Tier gilt seit längerer Zeit als gesichert (Ottis et al., 1982). Daher ist es zu verstehen, daß der Einsatz von Impfstoffen gegen die Schweinegrippe oft nicht den vom Schweinehalter erhofften Erfolg aufweist, da er ja erwartet, alle grippeartigen Symptome seiner Tiere würden verhindert. Die Impfung ist somit sehr umstritten und es wird von wissenschaftlicher Seite aus weltweit (WHO) versucht, auf dem neuesten Stand über Influenzaviren, vor allem was ihre "drifts" und "shifts" anbelangt, zu bleiben. Ferner wurden Versuche unternommen, durch zusätzliche Maßnahmen entweder die Schweinegrippe direkt zu bekämpfen oder aber die Wirksamkeit einer Impfung zu erhöhen (Mayr et al., 1980; Kiper, 1980).

Es befindet sich derzeit nur ein Impfstoff auf dem Markt: "Suvaxyn flu" (Hersteller: Salsbury - Duphar).

1 Dosis (2 ml) enthält:

Mind. 4 mcg HA inaktiviertes Influenzavirus-A(swine) Type H1 N1

Mind. 2 mcg HA inaktiviertes Influenzavirus-A(human) Type H3 N2

Mineralöl: 0,45 ml und max. 0,15 mg Thiomersal

Indikation: Suvaxin flu ist ein chemisch inaktivierter Öl-Emulsions-Impfstoff zur aktiven Immunisierung von Schweinen gegen Influenza

Impfschema:

Zur Grundimmunisierung sind 2 Impfungen notwendig. Die Erstimpfung kann ab der 10. Lebenswoche durchgeführt werden. Die Nachimpfung erfolgt 2 Wochen später.

1. Mastschweine: Grundimmunisierung ausreichend

2. Zuchtschweine: Nach erfolgter Grundimmunisierung werden Sauen 4 Wochen vor der 1. Paarung und 6-3 Wochen vor dem Abferkeln erneut geimpft. Eber werden nach erfolgter Grundimmunisierung alle 6 Monate geimpft.

2.9. Impfkalender

Mayr-Bibrack hat für die Schweinehaltung Impfkalender (vgl. Tab. 5,6,7) entwickelt, die als Richtlinien für eine gezielte und effektive Immunprophylaxe dienen sollen. Bei der Erstellung von Impfprogrammen in der modernen Schweinehaltung muß grundsätzlich zwischen Schweinezucht- bzw. Ferkelerzeuger- und Schweinemastbetrieben unterschieden werden. Wegen der relativ kurzen Lebensspanne der Mastschweine werden in Mastbeständen nur die unbedingt erforderlichen Impfungen durchgeführt. Sie dienen dem Ziel, die Gesundheit und die ausreichende Gewichtszunahme der Tiere sicher-

zustellen. Anders liegen die Verhältnisse in reinen Zucht- bzw. Ferkelerzeugerbetrieben, wo es darum geht, neben der Gesundheit des Bestandes auch einen optimalen Schutz der Ferkel über einen möglichst langen Zeitraum in der Neugeborenenphase zu erzielen.

Gefährliche allgemeine Infektionskrankheiten, vor denen wir unsere Schweinezucht- bzw. Ferkelerzeugerbetriebe schützen müssen und dies auch können, sind:
1. Schweinepest, 2. Aujeszkysche Krankheit, 3. Rotlauf, 4. Porcine Parvovirose, 5. Atrophische Rhinitis, 6. Leptospirose, 7. übertragbare Gastroenteritis und 8. Infektionen mit enterotoxischen E.coli-Keimen.

Da ein Teil dieser Erreger intrauterin übertragen wird, andererseits die neugeborenen Ferkel für bestimmte Infektionskrankheiten besonders empfänglich sind, wird ein Teil der Impfstoffe auch zur Muttertierschutzimpfung empfohlen (vgl. Tab. 6)

In Mastbetrieben beschränkt man sich aus wirtschaftlichen Gründen auf die notwendigsten Schutzimpfungen (vgl. Tab. 7). Bewährt haben sich Schutzimpfungen gegen E.coli-Darminfektionen. Auf die Schutzimpfungen gegen Schweinepest, Pseudowut und übertragbare Gastroenteritis kann in enzootisch verseuchten oder ständig durch Einschleppung bedrohten Gebieten nicht verzichtet werden (Mayr-Bibrack, 1984).

Tab. 5: Impfkalender für Schweinezuchtbetriebe nach Mayr-Bibrack

Schutzimpfung gegen	Zeitpunkt der Grundimmunisierung Lebenswochen 3 | 6 | 8 | 10 | 12 | 14 | 16 Lebensmonate 5 | 6 | 7 | 8	Erreichen der Zuchtreife	Auffrischungs-impfungen
Aujeszkysche Krankheit	* ⟷ * * ⟷ * * ⟷ *		alle 6 Monate
Rotlauf	⌊* ⟶ *		alle 10 Monate
Leptospirose	* * Abstand 10 Tage		alle 12 Monate
Atrophische Rhinitis	* ⟷ * * ⟷ *		alle 8 Monate
E.coli-Infektionen	* * * ..> * (sofort nach dem Absetzen, min. 10 Tg.)		
Porcine Parvovirose		* * Abstand 3 Wo.	
Übertragbare Gastroenteritis (TGE) oral	* * Beginn: kurz nach dem Absetzen Abstand 3 Wochen		
Schweinepest	⌊* *		alle 12 Monate

*Impftermin * frühester Impftermin * * Zeitspanne, in der geimpft werden sollte * * * tägliche orale Impfung * letzmögliche Impfung

Tab. 6: Muttertierschutzimpfungen in Scheinezuchtbetrieben nach Mayr-Bibrack

(Graviditität: ca. 114 Tage/ 16 Wochen)

Schutzimpfung gegen	kurz vor bzw. nach Belegen	Zeitpunkt der Impfungen Trächtigkeitswochen 4	6	8	10	11	12	13	14	15	16
Aujeszkysche Krankheit nicht vorgeimpfter Sauen		* — *				*					
				* — *							
Rotlauf									* — *		
Leptospirose							* — *				
Atrophische Rhinitis					*			*			
E.coli-Infek. par. oral					* — *						*
					tägliche Impfungen						
						* * * *					
Porcine Parvovirose	*	*									
Übertragbare Gastroenteritis						*			*		

*Impftermin * frühester Impftermin * * Zeitspanne, in der geimpft werden sollte * * * tägliche orale Impfung * letzmögliche Impfung

Tab. 7: Impfkalender für Schweinemastbetriebe nach Mayr-Bibrack

Schutzimpfungen gegen	Zeitpunkt der Impfungen (Lebenswoche) 2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
E.coli-Infektionen (oral, polyvalent oder stall-spezifisch	* * * *										
Aujeszkysche Krankheit											
Vaccinen aus inakt. Virus[1]			*	—	*			*	—	*	
Lebensimpfstoff[2]	*		*	—	*						
Schweinepest prophylaktisch				*	—	*					
metaphylaktisch	*										
Übertragbare Gastroenteritis oral	*			*							

Erklärung der Zeichen für Tabelle 7:

1) Ferkel ungeimpfter Sauen
2) ungeimpfte Muttersauen bei akuter Infektionsgefahr

* * * * tägliche orale Impfung über 10 Tage; * Impftermin;
* * Zeitspanne, in der geimpft werden sollte

Impfung in der 2. Lebenswoche bedeutet, daß grundsätzlich sofort nach dem Einstallen begonnen wird.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methoden

3.1.1. Versuchstierbestände

Es wurden sowohl Bestände, in denen regelmäßig gastrointestinale und/oder respiratorische Erkrankungen auftraten, als auch Bestände ohne signifikante klinische Probleme, ausgewählt. In allen Problembeständen gelang es durch den Einsatz von Medikamenten oder handelsüblichen Impfstoffen nicht, die Krankheitsprobleme zu lösen. Die Morbiditätsrate und die klinischen Erscheinungen in den Versuchstierbeständen vor Versuchsbeginn sind im einzelnen den Tabellen 8 und 9 zu entnehmen. Die Ferkelställe wurden vor jeder Neubelegung mit Dampfstrahlern gereinigt und mit 2 %igem Lysovet desinfiziert. Beim Auftreten von Erkrankungen wurden Antibiotika in therapeutischen Dosen eingesetzt.

3.1.2. Versuchstiere

In die Feldversuche wurden insgesamt 1687 Absatzferkel und 1315 Mastläufer aus Problembetrieben, in Versuchs- und Placebotiere eingeteilt, einbezogen. Die Tiere stammten aus 7 Zucht- bzw. Ferkelerzeugerbetrieben und einem Mastbetrieb. Einen Überblick über die Betriebe geben die Tabellen 8 und 9. Im einzelnen sind folgende Daten zusammengefaßt: Größe (Anzahl der Zuchtsauen), Kreuzungsart, durchschnittliches Absatzalter der Ferkel, durchschnittliche Beobachtungsdauer der Ferkel, Haltungsform, Fütterung, klinische Situation und routinemäßige Prophylaxe.

Tab. 8: Überblick über Versuchsbetriebe (Erzeuger- und Zuchtbetriebe)

Betrieb	Sauenzahl	Kreuzungsart	Ferkelzahl/ Würfe/ Sau (im Jahresdurchschnitt)	Absetzalter d. Ferkel in Tagen	Haltungsform	Fütterung	Art der Erkrankungen	Prophylaxe	regelmäßige Schutzimpfungen gegen:	Ø Beobachtungsdauer
R.in P.	70	DL[1] X Pietrain DL X DL	20/2,25	32-35	Strohaufstallung und Teilperforation (mehrere Würfe zusammen)	Eigenmischung	5-40% Durchfall; 5% Rhinitis; 3% Gelenkserkrankungen	Medizinalfutter regelmäßige Rhinitisprophylaxe	Rotlauf	50,3
P.in H.	30	DL X Pietrain	18/2,4	35	große Buchten mit (3-4 Würfe zus.) Strohaufstallung	Eigenmischung	50% Durchfall; 30% Husten und Rhinitis	keine	Rotlauf Rhinitis atrophicans	55,7
S.in P.	80	DL X Pietrain DL X DL	20/2,2	30	Flatdecks mit PVC-Vollspaltenboden (Wurfweise)	Eigenmischung	20% Durchfall; 40% Husten; 2% Kümmern	keine	Rotlauf	44,8
H.in H.	70	DL X Pietrain DL X DL	19,4/2,2	28-35	Teilspaltenboden und Strohaufstallung (wurfweise)	Eigenmischung	100% Durchfall; 5% Gelenkserkr.; 3% Kümmern	Medizinalfutter, Rhinitisprophylaxe	Rotlauf Rhinitis atrophicans	42,1

1) DL: Deutsches Edelschwein

Fortsetzung der Tabelle 8

Betrieb	Sauen-zahl	Kreuzungsart	Ferkelzahl/ Würfe/ Sau (im Jahres-durchschnitt)	Absetz-alter d. Ferkel in Tagen	Haltungsform	Fütterung	Art der Erkrankungen	Prophylaxe	regelmäßige Schutzimpfungen gegen:	ø Beobacht-ungs-dauer
G.in D.	50	DL X Pietrain	18/2,2	35	Flatdecks mit PVC-Vollspalten-boden	Eigenmischung	10-30%Durchfall; 10% Gelenkserkr.	keine	Rotlauf	45,0
B.in M.	30	DL X Pietrain DL X DL	22/2,14	30-35	Tiefstall mit Stroh (mehrere Würfe)	Eigenmischung	45-50%Durchfall; 5% Ferkelnuß; 5% Kummern;	keine	Rotlauf E-Coli	40,7
N.in B.	60	reiner Zuchtb. DL X DL	22/2,4	35	Teilspaltenb. + Strohauf-stallung	Eigenmischung	50% Durchfall; 5% Ferkelruß;	keine	Rotlauf	40,6

Tab. 9: Überblick über Versuchsbetrieb (Schweinemastbetrieb)

Betrieb	Anzahl der Mast plätze	ØMast-durchgänge /Jahr Mastverfahren	Ø Mastzeit in Tagen	Haltungs-form	Fütterung	Art der Erkrankungen	Prophylaxe medikamentös	Schutzimpfungen
G.in G.	365 auf 3 Ställe verteilt	2,50 rein/raus	105	Teilspalten-boden mit Längstrog	Computergest. Flüssigfütterung; gestaffelte Ration während der ganzen Mast ca. 870 kg Fließ-futter/Schwein: 690 kg Molke 87 kg Weizen 42 kg Gerste 42 kg Soja 5,8 kg Mineralf.	100% Aufstallungs-Durchfall je nach Wetter bis zu 100% respiratorische Erkrankungen	keine	keine

3.1.3. Paramunitätsinducer

Zur Stimulierung der spezifischen und unspezifischen körpereigenen Abwehr wurden zwei verschiedene Paramunitätsinducer eingesetzt. Die beiden Inducer enthielten entweder nur Bakterienlysate oder Bakterienlysate kombiniert mit PIND ORF.

a) PIND ORF: PIND ORF enthält ein wärmeinaktiviertes Parapoxvirus ovis ($10^{7,5}$ KID_{50} pro ml)

b) Bakterienlysate: Zur Herstellung der Bakterienlysate fanden ein B.bronchispetica-, ein E.coli-, ein P.haemolytica- und ein S.typhimurium-Stamm aus der institutseigenen Stammsammlung Verwendung. Diese Keimsuspensionen (ca. 10^{10} Keime pro ml) wurden aus den oben genannten Stämmen durch Züchtung in Fermenten, anschließender Konzentration und Reinigung über eine Zentrifugation gewonnen und durch Behandlung mit Natronlauge (pH 12 über 24 Stunden) oder durch Erhitzung (120/10) lysiert. (Detaillierte Beschreibung s. Adler, Borneff)

Die Mischung der Komponenten erfolgte kurz vor der Abgabe. Die Dosis war so bemessen, daß täglich etwa 10^9 lysierte Keime pro Stamm bzw. $10^{6.5}$ KID_{50} inaktiviertes PIND ORF-Virus pro ml verabreicht wurden. Der fertig gemischte Paramunitätsinducer erhielt als Zusatz Merthiolat (1:5000).

3.1.4. Applikation

Der Immunmodulator wurde immer oral verabreicht und zwar einmal täglich an vierzehn aufeinanderfolgenden Tagen. Die Applikation begann entweder sofort nach dem Absetzen oder bei Mastbeginn (vgl. Ergebnisse). Die Applikation erfolgte durch Einmischen des

Inducers in die tägliche Trinkwasserration.

3.1.5. Versuchsansatz

Die Versuche wurden von Mai 1985 bis Juni 1986 durchgeführt. In den einzelnen Beständen wurden die Würfe in Placebo- und Impfgruppen unterteilt. Die jeweiligen Impf- und Placebo-Gruppen wurden immer zur selben Zeit im gleichen Stall gehalten. Der Beobachtungszeitraum geimpfter und nicht geimpfter Ferkel erstreckte sich auf den Zeitraum von einer Woche vor dem Absetzen bis zur ihrem Verkauf (ca. 45 Tage, vgl. Tabelle 8). Seine täglichen Beobachtungen trug der Landwirt in Fragebögen ein, wobei er, beim Auftreten von Unklarheiten auftraten, einen Tierarzt benachrichtigte. Traten keine besonderen Probleme auf, kontrollierte ein Tierarzt in zwei-wöchigem Abstand den Versuchsverlauf. Bei Versuchsbeginn und bei Versuchsende wurden die Ferkel von dem betreuenden Tierarzt gewogen.

3.1.6. Auswertung

Für die Auswertung wurden folgende Parameter als Beurteilungskriterien herangezogen:

a) Zahl der erkrankten bzw. gesunden Ferkel
b) Zahl der gestorbenen Ferkel
c) Finanzieller Aufwand, entstanden durch Unkosten für Arzneimittel und Ferkelverluste
d) Behandlungsdauer
e) Gewichtszunahme

Die Auswertung erfolgte durch den Datenvergleich zwischen paramunisierten und nicht paramunisierten Tieren. Die statistische Signifikanz der Unterschiede wurden nach folgenden Methoden bestimmt:

a) Signifikanz für die Morbiditätsrate:

x(chi) - Quadratverteilung (Maßzahl X^2)

$$x^2 = \sum_{i=1}^{n} \left[\frac{(B_i - E_i)^2}{E_i} \right]$$

wobei: B dem beobachteten Wert und

E dem erwarteten Wert entspricht

b) Signifikanz für die Gewichtszunahme:

T - Verteilung

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\frac{S_1^2 (N_1 - 1) + S_2^2 (N_2 - 1)}{N_1 + N_2 - 2}} \cdot \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}}$$

wobei: Fußnote 1 = behandelte Tiere

Fußnote 2 = Placebo-Tiere

M_1/M_2 = Mittelwerte

N_1/N_2 = Anzahl der U-Einheiten

S^2 = Varianz

3.2. Ergebnisse

3.2.1. Ferkelerzeuger- bzw. Zuchtbetriebe

Die Wirksamkeit der Oralinducer wurde in insgesamt sieben Ferkelerzeuger- bzw. Zuchtbetrieben geprüft. Die unterschiedliche klinische Situation ließ eine Einteilung dieser Bestände in drei Gruppen zu:

a) Bestände mit gastrointestinalen Krankheiten;

b) Bestände mit respiratorischen Krankheiten;

c) Bestände mit komplexem Krankheitsbild .

Zur Paramunisierung wurde entweder ein a) Bakterienlysat oder b) Bakterienlysat ergänzt mit PIND ORF verwendet. Die Kontrollgruppen bekamen ein Placebo-Präparat verabreicht. Der Applikationszeitraum erstreckte sich über die ersten vierzehn Tage nach dem Absetzen. Die Tabellen 10,11 und 12 geben einen Überblick über die Morbiditätsraten, die Behandlungsdauer und die Behandlungskosten bei paramunisierten Tieren im Vergleich zu Placebo-Tieren.

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich wird, erkrankten die paramunisierten Tiere weniger an gastrointestinale Krankheiten als die Placebo-Tiere. Der Unterschied war besonders deutlich in der Gruppe, die mit Bakterienlysat und PIND ORF behandelt wurde. Die Morbiditätsrate betrug bei dieser Gruppe nur 26,7 % im Vergleich zu 95,7 % bei der Kontrollgruppe. Die mit dem Bakterienlysat ohne PIND ORF paramunisierten Ferkel erkrankten zu 65,1 % an Durchfall. Der Prozentsatz lag damit nur unwesentlich unter dem (71%) der Placebo-Tiere. Die Behandlungsdauer betrug bei der Bakterien-Lysat-/PIND ORF-Gruppe 1,7 Tage (Placebo-Gruppe: 12 Tage) und in der Bakterien-Lysat-Gruppe 3,7 Tage (Placebo-Gruppe: 6 Tage). Die Behandlungskosten lagen bei den paramunisierten Gruppen damit unter denen der Placebo-Gruppen. Sie beliefen sich für die "Lysat/PIND ORF"-Gruppe auf 0,23 DM pro Tier (Placebo-Tiere 0,89 DM) und in der "Lysat"-Gruppe auf 0,54 DM pro Ferkel (Placebo-Gruppe 0,70 DM).

In den Beständen mit respiratorischen Krankheiten konnte dagegen

kein Vorteil zugunsten der paramunisierten Tiere festgestellt werden (vgl. Tab 11). Während die mit Bakterienlysat und PIND ORF behandelten Tiere und die Placebo-Tiere dieselbe Morbiditätsrate (100%), nahezu ähnliche Behandlungsdauer (4,1 bzw. 4,0 Tage) und Behandlungskosten (0,93 bzw 0,97 DM) aufwiesen, sind die Ergebnisse bei den mit Bakterienlysat behandelten Ferkel schlechter als bei den Placebo-Ferkeln. Bei gleicher Morbiditätsrate (100%) betrug die Behandlungsdauer der "Lysat"-Gruppe 20 Tage im Vergleich zu 7 Tagen der Placebo-Gruppe. Die Behandlungskosten beliefen sich in der "Lysat"-Gruppe auf 2,46 DM pro Ferkel im Vergleich zu 1,46 DM pro Ferkel in der Placebo-Gruppe.

Die Ergebnisse in den Beständen mit komplexem Krankheitsbild sind in Tabelle 12 zusammengestellt. In diesen Beständen traten sowohl gastrointestinale und respiratorische Krankheiten als auch Erkrankungen wie Gelenksentzündung, Ferkelruß, "Kümmern" und Kannibalismus auf. Der Einsatz der Oralinducers aus Bakterienlysat und PIND ORF brachte in allen Beständen eine allgemeine Verbesserung der klinischen Situation. Die Morbiditätsrate lag bei 48,6 % im Vergleich zu 61,4 % in der Placebo-Gruppe. Der Krankheitsverlauf bei paramunisierten Tieren gestaltete sich bei gleichzeitig schnellerer Rekonvaleszenz milder als bei den Placebo-Tieren. Dies kann man auch aus der wesentlich kürzeren Behandlungsdauer (3,3 im Vergleich zu 6,2 Tage) und den geringeren Behandlungskosten (0,61 im Vergleich zu 1,14 DM) ablesen.Beim Einsatz des Bakterienlysat allein blieb die Morbiditätsrate bei behandelten und nicht behandelten Tieren in etwa gleich (87,5% bzw. 86,3%). Erkrankte, paramunisierte Tiere sprachen aber besser auf eine Behandlung an als die Placebo-Tiere. Die Behandlungsdauer sank

von 8,78 Tagen (PLacebo-Gruppe) auf 4,11 Tage ("Lysat"-Gruppe), die Behandlungskosten fielen von DM 1,10 (PLacebo-Gruppe) auf DM 0,79 bei der "Lysat"-Gruppe.
Neben den Unterschieden in der Morbidität, der Behandlungsdauer und den Behandlungskosten wurde auch die tägliche Gewichtszunahme zur Wirksamkeitsbestimmung herangezogen. Die tägliche Gewichtszunahme im Beobachtungszeitraum (ca. 45 Tage, vgl. Tab. 8) für die verschiedenen Versuchskollektive sind in den Tabellen 13, 14, 15 und 16 zusammengestellt. Die Aufschlüsselung erfolgte ebenfalls nach Art der klinischen Situation der Bestände. Zusätzlich wurde hier eine Versuchsgruppe aus Beständen ohne klinische Probleme aufgeführt.

In Tabelle 13 sind die täglichen Gewichtszunahmen der Ferkel in Beständen mit gastrointestinalem Krankheitsbild zusammengestellt. Daraus geht hervor, daß die täglichen Zunahmen der Placebo-Tiere immer unter denen der paramunisierten Tiere lagen. Der deutlichste Unterschied ergab sich bei der mit Bakterienlysat allein behandelten Gruppe. Hier betrug die tägliche Differenz zur Placebo-Gruppe 76 Gramm. Ferkel der Bakterienlysat/PIND ORF-Gruppe hatten eine um 28 Gramm bessere tägliche Gewichtszunahme als die Placebo-Gruppe. Ferner ist aus Tabelle 13 ersichtlich, daß die paramunisierten Ferkel die Placebo-Gruppe sowohl in Bezug auf die Maximal-, als auch in Bezug auf die Minimalwerte der täglichen Gewichtszunahme übertrafen, das heißt, sie hatten immer die höchsten, aber nie die niedrigsten Zunahmen.

In Beständen mit respiratorischem Krankheitsbild ergab sich in etwa das gleiche Bild (vgl. Tab. 14). Die mit Bakterienlysat allein behandelten Tiere lagen in der täglichen Gewichtszunahme

mit 58 Gramm, die Bakterienlysat und PIND ORF-Gruppe mit 97 Gramm über der der Placebo-Gruppe.

Noch deutlicher fiel das Ergebnis der Gewichtsbestimmungen bei den Versuchskollektiven aus Beständen mit komplexem Krankheitsbild aus (vgl. Tab. 15). Die täglichen Gewichtzunahmen differierten hier um 122 Gramm (Bakterienlysat-Gruppe) und 93 Gramm (Bakterienlysat und PIND ORF-Gruppe) gegenüber den täglichen Gewichtszunahmen der jeweiligen Placebo-Gruppen.

Auffallend war vor allem das Ergebnis der Gewichtsbestimmung bei Versuchsgruppen aus Beständen ohne klinische Probleme. Wie aus Tabelle 16 hervorgeht, nahmen unter diesen Voraussetzungen die paramunisierten Tiere ebenfalls besser zu als die Placebo-Tiere, auch die Maximal- und Minimalwerte betreffend. Im einzelnen betrug der Unterschied der täglichen Gewichtszunahmen 87 Gramm (Bakterien-Lysat-Gruppe) bzw. 26 Gramm (Bakterienlysat- und PIND ORF-Gruppe) gegenüber den jeweiligen Placebo-Gruppen.

Tabelle 17 bringt eine Zusammenfassung der Ergebnisse aus Ferkelerzeuger- und Zuchtbetrieben. Daraus geht hervor, daß die mit Bakterienlysat und PIND ORF behandelten Tiere die niedrigste Morbiditätsrate (59,1%) aufwiesen. Die Placebo-Tiere lagen deutlich höher bei 85,7 % und 85,8 %, am höchsten die mit Bakterienlysat allein behandelten Tiere mit 90 %. Dementsprechend verhielt es sich mit der Behandlungsdauer und den Behandlungskosten. Die Bakterienlysat und PIND ORF-Gruppe wies die kürzeste Behandlungsdauer (3 Tage) und die niedrigsten Arzneimittelkosten (0,59) auf, während die Placebo-Gruppen bei 7,3 Tagen bzw. 1,09 DM und 7,4 Tagen bzw. 1,-- DM, die Bakterien-Lysat-Gruppe bei 9,3 Tagen

bzw. 1,26 DM lagen.

Überraschend war das Ergebnis der Gewichtskontrolle. Obwohl die mit Bakterienlysat behandelten Tiere die höchsten Werte bei Morbidität, Behandlungsdauer und Behandlungskosten aufwiesen, hatten sie die beste tägliche Gewichtszunahme und lagen mit 86 Gramm über den entsprechenden Placebo-Tieren. Diesen Höchstwert erreichte die Bakterienlysat und PIND ORF-Gruppe nicht. Die täglichen Gewichtszunahmen lagen aber dennoch um 61 Gramm höher als die der entsprechenden Placebo-Gruppe.

3.2.2. Mastbetrieb

Der Oralinducer aus Bakterienlysat und PIND ORF wurde auch in einem Mastbetrieb eingesetzt. Die Mastläufer erhielten während der ersten 14 Masttage den Inducer einmal täglich mit dem Trinkwasser. Die klinische Situation bei Placebo- und behandelten Tieren ist in Tabelle 18 zusammengestellt.

Die orale Inducerbehandlung wirkte sich nur auf das gastrointestinale Krankheitsbild positiv aus. Während die Placbeo-Tiere 100%ig erkrankten, blieben die paramunisierten Tiere verschont. Bei den respiratorischen Krankheiten war der Anteil der behandelten Tiere (81,2%) mehr als doppelt so hoch, wie der der Placebo-Tiere (34,5%). Weitere Krankheitssymptome traten selten auf und verteilten sich nahezu gleichmäßig auf beide Tiergruppen (1,4% bzw. 1,6%). Die Behandlungsdauer lag bei den paramunisierten Tieren um ca. 1 Tag unter dem der Placebo-Tiere, die Behandlungskosten waren um ca. 0,50 DM niedriger.

Auch was die täglichen Gewichtszunahmen anbetraf (vgl. Tab. 19),

überzeugten die paramunisierten Tiere. Besonders deutlich fiel der Unterschied bis zur Mitte der Mastperiode aus. Hier betrug die Differenz in der täglichen Gewichtszunahme 98 Gramm. Bis zum Mastende konnten die Placebo-Tiere einen Teil dieser Differenz wieder aufholen. Sie betrug jedoch am Mastende immer noch 25 Gramm zugunsten der paramunisierten Tiere.

Tab.10: Klinische Situation bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Bestände mit gastrointestinalen Krankheiten

Testsubstanz [1] (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)[3]	Zahl der Ferkel	Dauer der Behandlung[2] pro Ferkel (in Tagen)	Kosten der Behandlung[2] pro Ferkel (in DM)	Morbiditäts-rate[2] (in %)	Signifikanz
Bakterienlysate	277	3,7	0,54	65,1	$x^2 = 4,72$
Placebo	170	6,0	0,70	71,0	p = 96,9%
Bakterienlysate und PIND ORF	162	1,7	0,23	26,7	$x^2 = 2059,5$
Placebo	63	12,0	0,89	95,7	p = 99,99%

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beobachtungszeitraum: ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab. 8)

3) Beginn: Tag des Absetzens (vgl. Tab.1)

Tab.11: Klinische Situation bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Bestände mit respiratorischen Krankheiten

Testsubstanz 1) (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)[3]	Zahl der Ferkel	Dauer der Behandlung[2] pro Ferkel (in Tagen)	Kosten der Behandlung[2] pro Ferkel (in DM)	Morbiditäts-rate 2) (in %)	Signifikanz
Bakterienlysate	29	20,0	2,46	100,0	$x^2=0$
Placebo	14	7,0	1,46	100,0	p =0
Bakterienlysate und PIND ORF	53	4,1	0,93	100,0	$x^2=0$
Placebo	40	4,0	0,97	100,0	p =0

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beobachtungszeitraum: ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab.8)

3) Beginn: Tag des Absetzens (vgl. Tab.1)

Tab.12: Klinische Situation bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Bestände mit komplexem Krankheitsbild

Testsubstanz [1] (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)	Zahl der Ferkel	Dauer der Behandlung[2] pro Ferkel (in Tagen)	Kosten der Behandlung[2] pro Ferkel (in DM)	Morbiditäts-rate [2] (in %)	Signifikanz
Bakterienlysate	125	4,11	0,79	87,5	x^2 =0,15
Placebo	67	8,78	1,10	86,3	p =30%
Bakterienlysate und PIND ORF	151	3,3	0,61	48,6	x^2 =10,41
Placebo	84	6,2	1,14	61,4	p =99,8%

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beobachtungszeitraum: ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab.8)

3) Beginn: Tag des Absetzens (vgl. Tab.1)

Tab.13: Gewichtsentwicklung bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Bestände mit gastrointestinalen Krankheiten

Testsubstanz [1] (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)	Zahl der Ferkel	Gewichtszunahme pro Tag während des Beobachtungszeitraumes [2] (Mittelwert in Gramm)	Differenz	Signifikanz
Bakterienlysate	277	426 (max. 486) (min. 337)	+ 76	p= 99,9%
Placebo	170	350 (max. 470) (min. 273)		
Bakterienlysate und PIND ORF	162	425 (max. 470) (min. 370)	+ 28	p= 99,9%
Placebo	63	397 (max. 462) (min. 363)		

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beobachtungszeitraum: ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab.8)

Tab.14: Gewichtsentwicklung bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Bestände mit respiratorischen Krankheiten

Testsubstanz [1] (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)	Zahl der Ferkel	Gewichtszunahme pro Tag während des Beobachtungszeitraumes [2] (Mittelwert in Gramm)	Differenz	Signifikanz
Bakterienlysate	29	407 (max. 469) (min. 346)	+ 58	p=99,9%
Placebo	14	349 (max. 357) (min. 341)		
Bakterienlysate und PIND ORF	63	520 (max. 730) (min. 256)	+ 97	p=99,9%
Placebo	40	423 (max. 691) (min. 137)		

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beobachtungszeitraum:ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab.8)

Tab.15: Gewichtsentwicklung bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Bestände mit komplexen Krankheiten

Testsubstanz 1) (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)	Zahl der Ferkel	Gewichtszunahme pro Tag während des Beobachtungszeitraumes 2) (Mittelwert in Gramm)	Differenz	Signifikanz
Bakterienlysate	125	624 (max. 1280) (min. 290)	+ 122	p=99,9%
Placebo	67	502 (max. 760) (min. 374)		
Bakterienlysate und PIND ORF	151	539 (max. 957) (min. 354)	+ 93	p=99,9%
Placebo	84	446 (max. 870) (min. 255)		

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beobachtungszeitraum: ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab.8)

Tab.16: Gewichtsentwicklung bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Bestände ohne klinische Probleme

Testsubstanz [1] (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)	Zahl der Ferkel	Gewichtszunahme pro Tag während des Beobachtungszeitraumes [2] (Mittelwert in Gramm)	Differenz	Signifikanz
Bakterienlysate	82	490 (max. 571) (min. 437)	+ 87	p=99,9%
Placebo	119	403 (max. 469) (min. 289)		
Bakterienlysate und PIND ORF	154	429 (max. 530) (min. 291)	+ 26	p=99,9%
Placebo	119	403 (max. 469) (min. 298)		

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beobachtungszeitraum: ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab.8)

Tab. 17: Gesamtüberblick über die klinische Situation und Gewichtsentwicklung bei Ferkeln, die nach dem Absetzen mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Testsubstanz [1] (tägliche, orale Applikation über 14 Tage)[2]	Zahl der Ferkel	Morbiditätsrate[3] (in %)	Dauer der Behandlung[3] (in Tagen)	Kosten der Behandlung[3] (in DM)	Gewichtszunahme pro Tag während des Beobachtungszeitraumes[3] (in Gramm)	Differenz in Gramm
Bakterienlysate	513	90,9	9,3	1,26	487	86
Placebo	370	85,8	7,3	1,09	401	
Bakterienlysate und PIND ORF	530	59,1	3,0	0,59	478	61
Placebo	306	85,7	7,4	1,00	417	

1) Einzelheiten siehe Material und Methoden

2) Beginn: Tag des Absetzens (vgl. Tab.1)

3) Beobachtungszeitraum: ca. 45 Tage (1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf, vgl. Tab.8)

Tab. 18: Klinische Situation bei Mastferkeln, die mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Testsubstanz[1]	Zahl der Mastläufer	Morbiditätsraten[2] (in %)			Dauer der Behandlung[2] (in Tagen)	Kosten der Behandlung[2] (in DM)
		Gastrointestinale Krankheiten	respiratorische Krankheiten	sonstige Krankheiten		
Bakterienlysate und PIND ORF	758	0	81,2	1,4	4,65	1,41
Placebo	557	100	34,5	1,6	5,72	2,08

1) Tägliche, orale Applikation während der ersten 14 Tage der Mast

2) Beobachtungszeitraum: vom 1. Tag der Aufstallung bis zum Verkauf (ca. 105 Tage)

Tab. 19: Gewichtsentwicklung bei Mastferkeln, die mit Placebo oder "PIND ORAL" behandelt wurden.

Testsubstanz[1]	Zahl der Mastläufer	tägliche Gewichtszunahme[2] (in Gramm)			
		bis Mastmitte	Differenz	bis Mastende	Differenz
Bakterienlysate und PIND ORF	758	660	98	706	25
Placebo	557	562		681	

1) Tägliche, orale Applikation während der ersten 14 Tage der Mast

2) Beobachtungszeitraum: vom 1. Tag der Aufstallung bis zum Verkauf (ca. 105 Tage)

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die vorliegenden Untersuchungen machten deutlich, daß mit der oralen Verabreichung von Antigenpräparaten mit paraspezifischer Wirkung das Krankheitsgeschehen in einem Nutztierbestand sowie die Gewichtsentwicklung während der Aufzucht oder Mast positiv beeinflußt werden konnte. Damit bestätigten sich bisherige Beobachtungen bei Untersuchungen zur oralen Immunisierung gegen E.coli oder Salmonellen (Baljer, 1975; Allen et al.,1983; Heindl, 1985). Durch diese Untersuchungen kam zum Ausdruck, daß oral immunisierte Tiere, neben dem Erwerb einer spezifischen lokalen Immunität, auch eine bessere Futteraufnahme und -Verwertung, eine höhere Vitalität und Resistenz gegenüber anderen Infektionen aufwiesen.

Die Zusammensetzung der "Antigencocktails" hatte erhebliche Einflüsse auf die Wirksamkeit. In unseren Untersuchungen haben wir die Wirksamkeit eines kombinierten Bakterienlysats allein und ergänzt mit PIND ORF, einem viralen Präparat, geprüft. Die Zugabe von PIND ORF hatte einen positiven Effekt im Hinblick auf das Krankheitsgeschehen. Vor allem die gastrointestinalen Krankheiten konnten durch die Zufütterung des Bakterienlysat-PIND ORF- Gemisches in Problembeständen deutlich verringert werden. Diese deutliche Steigerung der unspezifischen lokalen Infektabwehr konnte mit dem Bakterienlysat allein nicht erreicht werden. Die alleinige Zufütterung von Bakterienlysat hatte aber, und das ist überraschend, den besseren Effekt auf die tägliche Gewichtszu-

nahmen. Da diese Steigerung nicht über das vermehrte Verhindern von Krankheiten zustande kam, muß man annehmen, daß die hier verwendeten bakteriellen Lysate bei den Tieren einen anabolen Effekt hatten. Warum die Zugabe von PIND ORF diesen Effekt verminderte, ließ sich auf Grund der bisherigen Ergebnisse nicht erklären und wäre Anlaß zu weiteren Untersuchungen. Diesen ersten Untersuchungen zur oralen Paramunisierung lag eine rein empirische Zusammenstellung der "Antigencocktails" zugrunde. Über weitere Versuche müßte die Antigenzusammenstellung sicher noch optimiert werden.

Die verwendeten bakteriellen Lysate sowie PIND ORF sind bisher nur bei parenteraler Anwendung auf Ihre Wirkung als Paramunitätsinducer (Immunmodulator oder Immunstimulans) geprüft worden. In experimentellen Untersuchungen bei der Maus konnte folgende Wirkung nachgewiesen werden:

a) Kurzzeitige Erhöhung der körpereigenen Abwehr gegen virale und bakterielle Testinfektionen;
b) Erhöhte Phagozytosefähigkeit, Bildung von CSF (colony stimulating factor) und Interferon, sowie eine NK-Zellaktivität (Mayr et al., 1984; Adler, 1985; Borneff, 1986).

Bei oraler Anwendung wurden die hier verwendeten Immunmodulatoren noch nicht geprüft. Es liegen aber Ergebnisse über ähnliche Substanzen nach oraler Anwendung beim Menschen oder der Maus vor. Durch orale Applikation von Dodekoral^{R}, einem aus 12 hitzeinakti-

vierten Enterobakterien bestehendem Inducer, an Mäusen erzielte RAETTIG (1982) 9 Tage post applicationem einen Schutz gegen eine orale Infektion mit Columbia-SK-Virus. Die Überlebensrate der behandelten Tiere war signifikant höher als die der Kontrolltiere. Der gleiche Autor konnte durch orale Anwendung eines Präparates aus E.coli-Bakterien Mäuse gegen eine Infektion mit einem Sarkomvirus schützen. RUDENT et al. (1984) verabreichten den Versuchstieren oral einen Glykoproteinextrakt aus Klebsiella pneumoniae O_1K_1 ("Biostim") und erzielten damit einen Schutz gegen Infektionen mit Listeria monocytogenes, Streptococcus pneumoniae und Klebsiella pneumoniae. Ein neuer Paramunitätsinducer ist das Broncho-Vaxom^R, das aus lyophilisierten Lysaten der 5 bei Atemweginfektionen am häufigsten vorkommenden Keimarten besteht. Nach oraler Verabreichung an Kinder, die an rezidivierenden Infektionen der oberen Atemwege litten, kam es zu einer Abnahme der Infekte (Girard et al., 1979; Ahrens et al., 1984; Keller, 1984; Losa et al.,1984). Nach 10-tägiger oraler Verabreichung von hitzeinaktivierten Salmonella typhimurium-Keimen war bei Mäusen die Aktivität der Peritonealmakrophagen gegenüber Streptokokken um das 2,5-fache erhöht (Schlewinski et al., 1971; Schulze et al.,1973; Raettig, 1982a, 1982b). Bestatin^R, ein Inducer aus chemisch aufgeschlossenen Streptomyces olivoreticuli-Keimen, steigerte nach oraler Anwendung bei Tumorpatienten die NK-Aktivität im peripheren Blut (Blomgren et al., 1979, 1980) und die Phagozytoserate der Granulozyten (Jarstrand et al., 1982). Oral

mit Broncho-Vaxom^{R} vorbehandelte Kinder wiesen eine Zunahme der allogenen "mixed-lymphocyte"-Reaktion auf (Girard et al., 1979; Ahrens et al., 1984; Keller, 1984; Losa et al.,1984).

Diese Untersuchungen beweisen, daß sich eine orale Paramunisierung in Ihrer Wirkung nicht nur auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt. Es sind sowohl lokale als auch systemische Reaktionen zu erwarten. Dabei hat die orale Applikation erhebliche Vorteile gegenüber einer parenteralen Applikation, deren Wirkung sich vor allem im systemischen Bereich manifestiert. Doch auch die parenterale Paramunisierung hat sich in der Schweinepraxis als wirksam erwiesen. Bei der Prophylaxe von Aufzuchtverlusten konnte nach einmaliger intranasaler Verabreichung von PIND AVI bei 640 neugeborenen Tieren eine Reduktion der Morbidität um 4 % und eine verbesserte durchschnittliche tägliche Gewichtszunahme von 19,4 Gramm pro Ferkel im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren erzielt werden. Der Inducer PIND AVI bewährte sich auch bei der Bekämpfung der Ferkelgrippe. Prophylaktisch war er in 88% und therapeutisch in 89 % der Fälle wirksam. Eine Sanierung der mit Ferkelgrippe enzootisch verseuchten Bestände mit dem Ziel der Erregereliminierung wurde durch PIND AVI nicht erreicht (Mayr et al., 1980).

Der Paramunitätsinducer PIND ORF wurde 1202 Ferkeln 4 mal i.m. appliziert, und zwar jeweils 1 ml am 1. und am 7. Lebenstag, beim Umstallen in das Flatdeck und beim Aufstallen zur Mast. Im Abferkelstall konnten dadurch die täglichen Gewichtszunahmen der

behandelten Tiere gegenüber den Kontrolltieren um 17 Gramm gesteigert, die Morbidität um 3,8%, die Mortalität um 1,2% und die Gesamtverluste um 3,8% reduziert werden. In der Aufzucht nahmen die behandelten Tiere um 14 Gramm täglich mehr zu, während die Verluste um 1 % niedriger waren. In der Mast wiesen die behandelten Tiere eine um 8 Gramm höhere tägliche Zunahme auf bei einer um 3,2 Tage kürzeren Mastzeit als die Kontrolltiere (Braun, 1982).

Für die orale Paramunisierung reicht eine ein-, zwei- oder vier malige Applikation nicht aus. In unseren Untersuchungen kamen die Paramunitätsinducer über einen Zeitraum von vierzehn Tagen zur Anwendung. Nachdem wir aber festgestellt haben, daß sich die tägliche Gewichtszunahme nach dem Absetzen des Inducers der bei Kontrolltieren anpaßte, wäre der optimale Applikationsmodus sicher eine tägliche Paramunisierung über die gesamte Aufzucht- und Mastperiode. Selbstverständlich ist für diesen Modus eine individuelle oder tägliche Dosierung nicht praktikabel. Hier bietet sich nur die Möglichkeit des Futtermittelzusatzes, wie sie heute z.B. beim Medizinalfutter, bei Wachstumförderern etc. stattfindet, an. Gegenüber den zuletzt genannten Futtermittelzusätzen haben die von uns verwendeten Paramunitätsinducer den Vorteil, daß sie als biologische Stoffe metabolisiert und ausgeschieden werden.Damit hätten wir Futtermittelzusätze, die keine Probleme in Hinsicht auf Rückstände und Resistenzen bringen

würden. Die Herstellung der "Antigencocktails" ist großtechnisch in Fermentern möglich und damit auch vom wirtschaftlichen Standpunktaus realisierbar.

Impfprogramme in der Massentierhaltung müssen durch entsprechende Paramunisierungsprogramme ergänzt werden, weil es unmöglich ist, Impfstoffe gegen alle möglichen Erreger zu entwickeln und weil von~~mit~~ Impfstoffen in bestimmten Zeitabschnitten, z.B. den ersten Lebenswochen, den ersten Tagen nach dem Absetzen oder nach dem Aufstallen zur Mast, noch kein Schutz zu erwarten ist. Mit der Paramunisierung können auch Stressoren, wie z.B. Transport, Umstallung, Klimaveränderungen etc., kurzfristig ausgeglichen werden. Da die bisher übliche, medikamentelle Prophylaxe schon aus Gründen des Verbraucherschutzes drastisch eingeschränkt werden müßte, ist die Entwicklung wirksamer Paramunisierungsmethoden ein zentrales Forschungsthema für Landwirtschaft und Tiermedizin. Die vorliegenden Untersuchungen sind ein Schritt in diese Richtung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In sieben Erzeuger- und Zuchtbetrieben und einem Mastbetrieb wurde die Wirksamkeit einer oralen Paramunisierung mit a) Bakterienlysaten (von E.coli, Pasteurella haemolytica und Salmonella typhimurium) allein oder b) Bakterienlysaten kombiniert mit PIND ORF untersucht. Die Applikation des Inducers erfolgte über das Trinkwasser in den ersten 14 Tagen nach dem Absetzen bzw. bei Mastbeginn. Als Parameter für die Wirksamkeit dienten Morbiditätsrate, Dauer und Kosten der notwendigen Behandlung und die Gewichtsentwicklung von mit Inducer behandelten Ferkeln im Vergleich zu Ferkeln, die mit Placebo behandelt wurden.

Mit dem Einsatz des kombinierten Inducers aus Bakterienlysat und PIND ORF konnte die Morbiditätsrate in Problembetrieben von 85,7% auf 59,1% (Erzeuger- und Zuchtbetriebe) reduziert werden. Diese Reduktion der Morbiditätsrate bezog sich ausschließlich auf das gastrointestinale Krankheitsbild. Die Verabreichung des Bakterienlysats allein hatte keinen Einfluß auf das aktuelle Krankheitsgeschehen.

Die Arzneimittelkosten konnten durch die Applikation von Bakterienlysat und PIND ORF von 1,--DM (Placebo-Tiere) auf 0,59DM gesenkt werden. Die nur mit Bakterienlysat behandelten Tiere lagen, die Arzneimittelkosten betreffend um 0,17 DM über denen der Placebo-Tiere.

Die orale Paramunisierung führte sowohl in Erzeuger- und Zuchtbetrieben, als auch im Mastbetrieb zu einer besseren täglichen Gewichtszunahme. Die Höchstwerte erzielten mit Bakterienlysat allein behandelte Tiergruppen. Sie übertrafen die Placebo-Tiere im Zeitraum von 1 Woche vor dem Absetzen bis zum Verkauf (ca. 45 Tage) um 122 Gramm. Die mit Bakterienlysat und PIND ORF behandelten Tiere lagen mit 93 Gramm über den jeweiligen Placebo-Tieren. In der Mast betrugen die Unterschiede zwischen den mit Inducer behandelten Tieren und den Placebo-Tieren im Zeitraum von durchschnittlich 105 Masttagen 98 Gramm (Mastmitte) bzw. 25 Gramm (Mastende) zugunsten der Inducer behandelten Tiere.

SUMMARY

Efficiency of an oral paramunization with bactereal-lysates and PIND ORF on the morbidity an increase in weight with post weaning piglets and fattening pigs

The efficiency of an oral paramunization with bacterial-lysates (E.coli, Pasteurella haemolityca and Salmonella typhimurium) or with bactereal-lysates combined with PIND ORF was tested in seven piglets production - and breeding farms and one fattening farm. The inducers were applicated by water directly after weaning 14 days long and during the same amount of days at the beginning of the fattening. The rate of morbidity, the time and cost of necessary treatment and the daily increase in weigth had been taken as parameters to compare piglets treated with inducers with piglets treated with placeboes.

The treatment with combined inducer reduced the rate of morbidity in farms, which were having a lot of problems concering the clinical aspects, from 85,7% to 59,1% (Breeding and producing farms) and from 100% to 0 % (fattening farms). This reduction of the rate of morbidity had been solely reached concering the gastrointestinal symptoms. There has been no efficiency on the actuel symptoms by treating with bactereal lysates only.

By the application of combined inducer the costs of treatment had been lowered from 1,-- DM (placebo-piglets) down to 0,59 DM. The costs for solely with bactereal lysates treated piglets exceeded

the costs of the placebo-piglets by 0,17 DM.

By oral paramunization the daily increase in weight had been raised concerning breeding-, producing- and fattening farms. Piglets treated with bactereal-lysates only, achieved the highest standarts. During the time of observation (ca. 45 days) they exeeded the placebo-piglets by 122 gramm. Piglets with combined inducer als exeeded their placebo-contraries by 93 gramm. The difference between inducer treated and placebo-piglets in the fattening farm during the time of observation (ca. 105 days) amounted up to 98 gramm (middle of fattening period) and 25 gramm (end of fattening period).

6. LITERATURVERZEICHNIS

Ackermanns, J.P.W.M.: Aujeszkysche Krankheit beim Schein in Holland.
Utrecht: Vet. Med. Diss., 1963

Adler, J.: Experimentelle Untersuchungen über die paramunisierenden Eigenschaften von Bakterienlysaten in bakteriellen Infektionsmodellen bei der Maus.
Vet. Med. Diss. München, 1985

Ahrens, J. u. M. Wiedenbach:
Die Wirksamkeit des Immunstimulators Broncho-Vaxom.
Schweiz. Med. Wschr. 114,932, 1984

Allen, W.D., M. Linggood, J.A. Blades and P. Porter:
Evaluation of "in feed" vaccination of piglets against enteropathogenic E.coli using enviromental production parameters.
Develop. Biol. Stand. Vol 53, p. 147 (s. Karger), 1983

Bachmann, P.A., T.Hänichen, K. Danner und B. Bibrack:
Zur Epidemiologie der übertragbaren Gastroenteritis (TGE) beim Schwein
Zbl. Vet. Med. B 18, 166, 1972

Bachmann, P.A., R.G. Hess u. T. Hänichen:
Isolierung und Identifizierung von Rotaviren als Durchfallerrreger bei Ferkeln und deren Verbreitung beim Schwein in Deutschland
Tierärztl. Umsch. 34, 825-828, 1979

Bachmann, P.A., W. Eichhorn u. R.G. Hess:
Aktive Muttertierschutzimpfung:
Passive Immunisierung von Neugeborenen
Tierärztl. Umsch. 37, 684-703, 1982

Baljer, G.: Orale Immunisierung neugeborener Ferkel gegen E.coli.
Tierärztl. Prax. 3, 147, 1975

Baljer, G.: Möglichkeiten der Immunprophylaxe gegen ETEC beim Ferkel
Prakt. Tierarzt 59, 788, 1978

Baljer, G.: E. Coli-Diarrhoe der Saug- und Absatzferkel
Prakt. Tierarzt 67, 5, 388 ff, 1986

Baljer, G., B. Wörner, H. Niemeyer u. A. MAyr:
Feldversuche zur oralen Immunisierung gegen ETEC-Diarrhoe der Absatzferkel
Tierärztl. Umschau, 1986

Bears, J.C., A. Pennings and P.K. Storm:
E. colienterotoxicosis. Field- and challenge experiments with vaccines containing LT-toxoid and piliantigens (K88 ab, ad, K99, 987P).
J.P.V.S. Procedings p.78 (Ghent), 1984

Beer, J.: Infektionskrankheiten der Haustiere.
Jena, VEB Gustav Fischer, 1980

Blomgren, H., L.E. Strender and F. Edsmyr:
Bestatin treatment and the peripheral lymphocyte population in cancer patient.
In: Cancer Chemo- and Immunopharmacology.
Recent Results in Cancer Research.
Editor G. Mathe. Springer Verlag,75,133, 1979

Blomgren, H., L.E. Strender and F. Edsmyr:
Changes of the blood lymphocyte population in cancer patients treated with Bestatin, a new immonodulator. A phase I study.
Biomedicine
The Eur. J. Chin. Biol. Res., 32, 178, 1980

Böhm, K.H., B. Bollwahn, G. u. Trautgein:
Erysipelothrix in: Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren. Band II
Stuttgart, Gustav Fischer, 1980

Bosch, B.: Die Aujeszkysche Krankheit
Prakt. Tierarzt 9, 717, 1981

Bollwahn, W.: Durchfallerkrankungen in der Aufzuchtphase
Prakt. Tierarzt, Kollegium-Veterinarium, 62, 89, 1981

Borneff, Ch.: Vergleichende Untersuchungen über die paraspezifische Stimulierung des Immunsystems (Paramunisierung) mit Einfach- und Kombinationspräparaten aus bakteriellen Lysaten und Parapoxviren. Vet. Med. Diss., München, 1986

Braun, R.: Prophlaxe von Verlusten bei der Ferkelerzeugung, Aufzucht und Mast durch Paramunisierung mit dem Inducer PIND ORF unter Praxisbedingungen. Vet. Med. Diss., München, 1982

Cartwright, S.H. and R.A. Hunk: Viruses isolated in association with herdinfertitlity , abortationes and stillbirth in pigs. Vet. Rec. 81, 1996, 1967

Chen, Y.Sh.: Aktive Immunisierung von Absatzferkeln mit attenuiertem TGE-Virus nach unterschiedlicher Applikation München: Vet. Med. Diss., 1980

Delphy, L. and E. Hars: Observations sur le mode d'action des vaccines tues. Vaccin solubilise immunogene contre le rouget du porc. Ball. Acad. Vet. Science, 26, 539, 1953

Dobrescu L. und C. Huygelen: Protection of piglets against neonatal E. colienteritis by immunization of the sow with a vaccine containing heat-labile enterotoxin (LT) Zbl. Vet. Med. B. 23,79, 1976

Dobrescu L. und N. Zygraich: Wirksamkeitsprüfung einer Vaccine mit einem thermoslabilen (LT) Enterotoxin gegen die Coli-Diarrhoe der Ferkel. Tierärztl. Umsch.33, 265, 1978

Dräger K., O. Ackermann, R. Barth, H. Engelhardt, O. Jäger, L. Körner, W. Pranter und A. Reichl: Herstellung von Impfstoffen in: Blobel, H., T. Schließer (Hrsg.): Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren, Band I Jena VEB Gustav Fischer, 1979

Dunne und Leman: Diseasis of Swine,
5. Edition
The Iowa State University Press
Ames, Iowa, USA, 1980

El Tayeb El Safi, A.: Untersuchungen über das Vorkommen von Antikörpern gegenüber der Aujeszkyschen Krankheit bei Schlachtschweinen in Bayern.
Vet. Med. Diss., München, 1972

Eissner G. u. F.W. Ewald: Rotlauf
Jena: VEB Gustav Fischer, 1973

Fichtner D., D. Leopoldt u. U. Meyer:
Untersuchungen zur Ermittlung der minimalen Antigenmenge bei der oralen Muttertier-Immunisierung gegen die TGE;
Tag.-Ber., Akad. landwirtsch.
Wiss. DDR 197, 143, 1982

Girard, J.P. u. S. Fleury:
Vergleichende Untersuchungen der Lymphozytenreaktion in vitro auf Levamisol und ein Bakterienlysat.
Medicine et Hygiene 37, 2519, 1979

Goodwin, R.F.W.: Atrophic rhinitis of pigs.
In Practice 2, 5-11 (Suppl.Vet.Rec.), 1980

Großkreutz K.A. u. E. Roth:
Schweinepraxis heute 2, 1981

Hausmann W. u. A. Flatken:
Schutzimpfung gegen Schweine-Rotlauf mit Lebendkultur ohne Serumbeigabe
MH. Tierheilkd. 2, 24, 1950

Heindl, H.: Vergleichende experimentelle Untersuchungen zur oralen Immunisierung gegen Salmonella Typhimurium bei Maus, Ferkel und Kalb.
Vet. Med. Diss. München, 1985

Hess R.G., P.A. Bachmann u. A. Mayr:
Versuche zur Entwicklung einer Immunprophylaxe gegen TGE. III Teil
Zbl. Vet. Med. B, 25, 308, 1978

Hess R.G., W. Bollwahn, A. Pospischil, K. Heinritzi u. P.A. Bachmann:
Neue Aspekte der Virusatiologie bei Durchfallerkrankungen des Scheines: Vorkommen von Infektionen mit Epizootischen Virus-Diarrhoe-(EVD)-Virus
Tierärztl. Umsch. 93, 445-449
Berlin , München, 1980

Hess R.G. u. P.A. Bachmann:
Distribution of antibodies to rotavirus in serum and lacteal secretions of naturally infected swine and their suckling pigs.
Amer.J.vet. Res. 42, 1149-1152, 1982

Horsch F.:
Immunprophylaxe bei Nutztieren
Jena: VEB Gustav Fischer, 1977

Isaacson R.E., E.A. Dean, R.L. Morgan and H.W. Moon:
Immunization of suckling pigs against ETEC included diarrheal disease by vaccinating dams with purified K99 or 987P pili: antibody production in response to vaccination . Infect Immun. 29,824, 1980

Jarstrand, C. and H. Blomgren:
Increased granulocyte phagocytosis after oral administration of Bestatin, a new immunomodulator.
J.Clin. Immunol. 7, 115, 1982

Keller H. und H. Loretz:
Feldversuch zur Bekämpfung der R.A. durch Vaccination mit Bordetella br.
Schweiz Arch. Tierheilkd. 122,541, 1980

Keller, R.:
Multizentrische Doppelblindstudie über die Wirkung von Brocho-Vaxom bei chron. Bronchitis.
Schweiz, Med. Wschr. 114, 934, 1984

Kiper, E.:
Untersuchungen über die Wirksamkeit einer Paraimmunisierung gegen die Ferkelgrippe unter Praxisbedingungen.
Vet. Med. Diss. München, 1980

Losa, G.A. u. G.J.M. Maestroni:
Klinische und immunbiologische Wirkung eines oral verabreichten Bakterienextrak-

tes.
Schweiz. med. Wschr. 114, 930, 1984

Mayr A., G. Eißner u. B. Mayr-Bibrack:
Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin, 1984

Mayr A., R.G. Hess, G.Baljer und P.A. Bachmann:
Fortschritte und Probleme bei der Bekämpfung neonataler Durchfallerkrankungen des Schweines.
Prakt. Tierarzt 12,1049, 1980

Mayr A. u. K. Brunner: Untersuchungen über die Wirksamkeit einer Paraimmunisierung zur Bekämofung von Ferkelverlusten und der enzootischen Pneumonie (Ferkelgrippe)
Zbl. Vet. Med. 827, 589-598, 1980

Mayr A., R.G. Hess, G.Baljer u. P.A. Bachmann:
Fortschritte und Probleme bei der Bekämpfung neonataler Durchfallerkrankungen des Schweines.
Prakt. Tierarzt 61,1049, 1980

Mayr-Bibrack, B.: Impfkalender für Pferde, Rinder, Schweine, Geflügel und Hunde.
Ubjohm GmbH, Heppenheim, 1984

Ottis K., W. Bollwahn, P.A. Bachmann u. K. Heinritzi:
Ausbruch von Schweineinfluenza in der Bundesrepublik Deutschland
Tierärztl. Umsch. 36, 608-612, 1981

Ottis K., L. Sidoli, P.A. Bachmann, R.G. Webster and H.M. Kaplan:
Human influenza A viruses inpigs: isolation of a H3N2 strain antigencally related to A/England/42/72 and evidence for continuous circulation of human viruses in the pig population.
Arch. Virol. 73, 103-108, 1982

Porter, P., R. Kenworthy, D.W. Holme and S. Horsfield:
Escherichia coli antigens as dietary additives for oral immunization of pigs: trials with pig creep feeds.
Vet. Rec. 92, 630, 1973

Porter, P., R. Kenworthy and W. D. Allen:
Effekt of oral immunization with E.coli

antigens on post weaning enteric infection in the young pig.
Vet. Rec. 95, 99, 1974

Raettig, H.: Paramunity after oral immunization.
Poumon-coeur 38, 285, 1982 a

Raettig, H.: Paramunität nach oraler Antigen Applikation.
Sonderdruck aus Fortschritte der Medizin Nr. 17 vom 6.5.82, 729, 1982 b

Rondhuis, P.R.: A new bovine Adenovirus
Arch. ges. Virusforschung 25, 235, 1968

Rudent, A., R. Zalisz, M.F. Salles, A.M. Quero and P. Smets: Enhancement of resitance to experimental infections by a purified immune modulator of bacterial origin (Biostim)
Persönliche Mitteilung, Centre de Recherche Immunologique des Laboratories Casseme, Osny, France, 1984

Schlewinsky, E., N. Graben, J. Funk, E. Sahm u. H. Raettig: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen.
13. Mitt.: Persorption und Sekretion von mikroorganismen im Tierversuch.
Zbl. Bakt. Hyg.,I. Abt. Orog. A,218,93, 1971

Schmeichel, R.: Feldversuche zur Trinkwasserimmunisierung gegen die Salmonella typhimurium - Infektion in den Taubenbeständen.
Vet. Med. Diss. München, 1986

Schuller, W.: Praktische Erfahrungen mit der Vaccination gegen die R.A. des Schweines
Pro veterinario, im Druck, 1982

Schulze, H.J., C. Jaschinski u. H. Raettig: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. 17. Mitt.: Zeitkinetik der unspezifischen Phagozytoseakativität von Peritonealmakrophagen.
Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A, 225, 273, 1973

Schulze W. u. M. Pensaert:
Pathogenese und Immunität bei der TGE der Schweine
Tierärztl. Umsch. 31, 535-542, 1976

Söderlind O., A. Kundeheim, W. Norqusit and A. Thafvelin:
Evakuation of a farm program for protection against ETEC in pigs by oral and parenteral vaccination of the sows and oral vaccination of their litters
Proc. of IPVS-Congr.,p.148 Barcelona, 1986

Staub, A.: Sur la vaccination contre le rouget du porc
C.R. Acad. Sci.(Paris) 208,775, 1939

Traub, E.: Immunisierung gegen Schweinerotlauf mit konzentriertem Adsorbatimpfstoff
MH. Vet. Med. 2, 165, 1047

Van d. Wielen S., J.C.M.A. Vanderbooren and E. Deroover:
Field experiences with an oral- parenteral vaccination program for sows and piglets against ETEC in the Netherlands.
Proc. of IPVS-Congr.,p. 147,Barcelona, 1986

Waldner, D.: Prophylaxe mittels Paraimmunisierung und Immunisierung in Kälbermastbeständen unter Praxisbedingungen.
Vet. Med. Diss. München, 1984

Wittmann, G.: Kann die Aujeszkysche Krankheit durch Schutzimpfung wirksam bekämpft werden?
Tierärztl. Umsch. 37, 535, 1982

Wittmann, G.: Immunität und Immunisierung gegen Maul- und Klauenseuche (MKS) - Virus.
Berl.Münch. tierärztl. Wschr. 85, 28, 1972

Herrn Professor Dr.Dr. h.c. mult. A. Mayr danke ich für die Überlassung des Themas, die großzügige Unterstützung und die gebotenen Möglichkeiten zur Durchführung der Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. G. Baljer danke ich für seine vielen hilfreichen Hinweise, die gewährte Betreuung und seine unerschütterliche Geduld.

Ebenso möchte ich auch allen hier nicht namentlich genannten Freunden herzlich für Ihre allzeit großzügig gewährte Mithilfe danken.

LEBENSLAUF

19.03.1952	geboren in München, als Sohn des Stadtdirektors DR. Michael Schattenhofer und seiner Frau Luise Schattenhofer, geb. Günther
1958 - 1962	Besuch der Volkschule in München
1962 - 1973	Besuch des humanistischen Gymnasiums in München mit Unterbrechung: Soziales Praktikum im städt. Waisenhaus München
1973 - 1977	Auslandsaufenthalt
1977 - 1979	Schreinerlehre in Neuhaus am Inn
1979 - 1985	Studium der Tiermedizin in München
06.02.1985	Bestallung